dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Novembro de 2016
Ano 17 - Número 196

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 3, n. 4 (Novembro/Dezembro 2016) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 196

Chamada da Edição

Prezados leitores de nosso boletim mensal, este mês de novembro trazemos a vocês um editorial sobre distúrbios do sono e a dor em suas inter-relações. Temos em nossos alertas de Divulgação Científica alertas sobre mecanismos celulares da dor em um mamífero muito especial, o papel do acido oleico na inibição da dor em canais iônicos, uma nova proposta para a definição de dor, novos dados epidemiológicos da dor de cabeça pediátrica e da dor crônica associada ao ambiente familiar. Na seção de Ciência e Tecnologia, discutimos a proliferação da micróglia em lesões neuropáticas, um novo tratamento para a dor em pacientes com a síndrome de dor regional complexa tipo 1, um estudo pré-clínico multicêntrico de modelo de dor, e a inibição analgésica da produção de metabólitos oxidados de ácidos graxos. Boa leitura!

Editorial

Dor e distúrbios do sono - uma relação recíproca

Francisco Fábio Bezerra de Oliveira *

O sono é um estado transitório e reversível, que se alterna com a vigília. É um processo ativo envolvendo múltiplos e complexos mecanismos fisiológicos e comportamentais em vários sistemas e em regiões do sistema nervoso central (SNC). No sono são identificados dois estados distintos. O primeiro trata-se de um sono mais lento, ou sono não REM (movimento rápido dos olhos, da sigla em inglês), e o segundo é um sono com atividade cerebral mais rápida, ou sono REM. O sono não REM é dividido em três estágios, segundo a progressão da sua profundidade. Já o sono REM caracteriza-se pela atividade cerebral de baixa amplitude e mais rápida, por episódios de movimentos oculares rápidos e

de relaxamento muscular máximo. Além disso, também se caracteriza por ser a fase onde ocorrem os sonhos (INSTITUTO DO SONO, 2016). Em um indivíduo normal, o sono não REM e o sono REM alternam-se ciclicamente ao longo da noite. O sono não REM e o sono REM repetem-se a cada 70 a 110 minutos, com 4 a 6 ciclos por noite. A distribuição dos estágios de sono durante a noite pode ser alterada por vários fatores, como: idade, ritmo circadiano, temperatura ambiente, ingestão de drogas ou por determinadas doenças. Mas normalmente o sono não REM concentra-se na primeira parte da noite, enquanto o sono REM predomina na segunda parte (INSTITUTO DO SONO, 2016).

O sono é uma forma dinâmica de restauração da homeostase e otimização da função de vários sistemas fisiológicos, sendo vital para a restauração de tecidos, crescimento e conservação de energia (ADAM; OSWALD, 1977 e 1983). Além disso, uma boa quantidade e qualidade de sono parecem ter um papel fisiológico importante na regulação do processamento da dor (HAACK et al., 2009). No entanto, a qualidade e a quantidade de sono são afetadas por vários fatores, tais como, influências culturais, sociais, psicológicas, comportamentais, fisiopatológicos e ambientais. As mudanças na sociedade moderna incluem mais horas trabalhadas e trabalho em período noturno (24 – 7h), o que acaba gerando comorbidades. Estas mudanças reduzem a duração do sono ocasionando menos horas dormidas por dia, principalmente entre as populações ocidentais (AKERSTEDT; NILSSON, 2003). Estas tendências têm levado a um aumento dos relatos de fadiga, cansaço e sonolência diurna excessiva (BLIWISE, 1996). A falta de sono exerce efeitos deletérios em uma variedade de sistemas, com mudanças no metabolismo, no sistema endócrino, e nas vias imunes (KNUTSON et al. 2007; SPIEGEL et al., 2009; SPIEGEL et al., 2004; TAHERI et al., 2004; MILLER; CAPPUCCIO, 2007).

Estudos têm demonstrado que perturbações do sono contribuem ainda para uma maior sensibilidade a percepção de dor (SMITH; HAYTHORNTHWAITE, 2004; KUNDERMANN et al., 2004). Outros estudos mostraram que a privação de sono produz respostas de hiperalgesia em humanos e podem prejudicar o funcionamento dos sistemas inibitórios endógenos da dor (LAUTENBACHER; KUNDERMANN; KRIEG, 2006; SMITH et al., 2007). Estudos experimentais em voluntários saudáveis demonstram que a restrição ou a privação total do sono durante um ou mais dias, leva ao desenvolvimento de dor espontânea (HAACK et al., 2007). Estudos adicionais mostraram que nessas mesmas condições de restrição ou privação do sono, a sensibilidade à dor evocada experimentalmente é aumenta (MOLDOFSKY; SCARISBRICK, 1976; ONEN et al., 2001, KUNDERMANN et al., 2004, ROEHRS et al., 2006; SMITH et al., 2007).

O sono repara, regenera e revigora o organismo do desgaste ocorrido durante seu estado de vigília, restaurando assim a homeostase, e é razoável supor que a interrupção ou a abolição do sono pode levar a alterações comportamentais, como aumento da sensibilidade à dor (NASCIMENTO et al., 2007). Problemas de sono e dor representam grandes preocupações de saúde pública; além de serem altamente prevalentes, ambas as condições têm se mostrado persistentes e recorrentes, resultando em altos custos sociais (HOY et al., 2010; MORIN et al., 2009; BREIVIK, 2012). A relação entre sono e dor tem sido investigada extensivamente nas últimas décadas. Evidências de estudos clínicos e epidemiológicos mostraram que os indivíduos com dor crônica também são susceptíveis de ter uma série de problemas de sono (SIVERTSEN et al., 2009). Dores agudas e crônicas estão intimamente associadas com distúrbios do sono. A dor tem sido relatada como uma causa importante de insônia e, inversamente, o sono interrompido

frequentemente tem sido associada ao aumento da dor (KUNDERMANN et al. 2004; ONEN et al., 2000).

A média de horas de sono necessárias para suprir as necessidades de um adulto é de 7 a 8 horas de sono. A insônia engloba a incapacidade de iniciar e/ou manter o sono, ou chegar a um estado de repouso e despertar espontâneo. Pode ser associados a sintomas diurnos como fadiga, déficits de memória, problemas sociais, profissionais, acadêmicos, déficits de desempenho, alterações de humor, sonolência diurna, falta de motivação, vulnerabilidade a acidentes, sintomas somáticos e uma preocupação com o sono que perpetua o ciclo de insônia. A privação do sono pode levar a uma redução de um terço no metabolismo da glicose e aumento na proteína C reativa e da interleucina-6 (SPIEGEL; LEPROULT; VAN CAUTER, 1999). Dormir por mais de 9 horas parece ter efeitos semelhantes. Onen e colaboradores (2001) mostraram que indivíduos desenvolveram hiperalgesia aos estímulos mecânicos após 40 horas de sono total.

As queixas do sono estão presentes em 67 a 88% dos transtornos de dor crônica, e pelo menos 50% dos indivíduos com insônia, que é o transtorno do sono mais comumente diagnosticado sofrem de dor crônica (MORIN et al, 2006; SMITH et al., 2007). Além do mais, tanto a dor crônica quanto os distúrbios do sono compartilham uma série de comorbidades de saúde física e mental, como a obesidade, o diabetes tipo 2 e depressão (DAVIES et al., 2006; FINAN; SMITH, 2013). Dor e distúrbios do sono compartilham uma relação recíproca: a dor interfere com o com a qualidade do sono e por sua vez, o sono interrompido perpetua os sintomas da dor. Além disso, vias nociceptivas e vias de sono-vigília podem compartilhar transmissão serotonérgica. Um levantamento com 18.980 indivíduos de cinco países europeus mostrou que os participantes com condições

dolorosas crônicas eram mais acometidos de insônia em comparação com indivíduos sem condições de dor crônica (OHAYON, 2005).

Embora haja claramente uma forte relação entre dor e sono, de forma que a insônia aumenta tanto a probabilidade e a gravidade da dor clínica, não é claro exatamente por que isto ocorre. Especificamente, não se sabe se a insônia aumenta a dor exacerbando as condições que causam dor, por exemplo, através de alterações imunológicas que causam dores musculares e articulares, ou se a má qualidade do sono afeta o processamento da dor diretamente sensibilizando os nociceptores periféricos e/ou afetando os mecanismos inibitórios e facilitadores, causando um estado de hiperalgesia generalizada (BUSCH et al, 2012; KUNDERMANN et al., 2004). Apesar dos mecanismos envolvidos nesta relação bidirecional ainda não estejam totalmente esclarecidos, uma noite de sono de boa qualidade pode ser uma importante ferramenta para reduzir as queixas de dor.

Referências:

1. INSTITUTO DO SONO. Sono normal. Disponível em: <http://www.sono.org.br/sono/sono.php>. Acesso em: 10 de novembro de 2016.
2. ADAM, K.; OSWALD, I. Sleep is for tissue restoration. J R Coll Physicians Lond. v. 11, p. 377–388, 1977.
3. ADAM, K.; OSWALD, I.. Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. Clin Sci (Lond). v. 65, p. 561–567, 1983.
4. HAACK, M et al. Activation of the prostaglandin system in response to sleep loss in healthy humans: potential

mediator of increased spontaneous pain. PAIN, v. 145, p. 136–41, 2009.
5. AKERSTEDT, T.; NILSSON, P. M. Sleep as restitution: an introduction. J Intern Med, v. 254, p 6–12, 2003.
6. BLIWISE D. L. Historical change in the report of daytime fatigue. Sleep, v. 19, p. 462–464, 1996.
7. KNUTSON, K. L. et al. Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. Sleep Med Rev, v. 11, p. 163–178, 2007.
8. SPIEGEL, K. et al. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. Nat Rev Endocrinol, v. 5, p. 253–261, 2009.
9. SPIEGEL, K. et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. J Clin Endocrinol Metab, v. 89, p. 5762– 5771, 2004.
10. TAHERI, S. et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med, v. 1, p. 62, 2004.
11. MILLER, M. A.; CAPPUCCIO, F. P. Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmacol, v. 5, p. 93–102, 2007.
12. SMITH, M. T.; HAYTHORNTHWAITE, J. A. How do sleep disturbance and chronic pain interrelate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. Sleep Med Rev., v. 8, p. 119–132, 2004.
13. KUNDERMANN, B. et al. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. Psychosom Med, v. 9, p. 25–32, 2004.
14. LAUTENBACHER, S.; KUNDERMANN, B.; KRIEG, J. C. Sleep deprivation and pain perception. Sleep Med Rev., v. 10, p. 357–369, 2006.
15. SMITH, M. T. et al. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. Sleep., v. 30, p. 494–505, 2007.

16. MOLDOFSKY, H.; SCARISBRICK, P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. Psychosom Med, v. 38, p. 35–44, 1976.
17. ONEN, H. A. et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. J Sleep Res, v. 10, p. 35–42, 2001.
18. KUNDERMANN, B. et al. Lauterbacher S. The effect of sleep deprivation on pain. Pain Res Manag, v. 9, p. 25–32, 2004.
19. ROEHRS, T. et al. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. Sleep, v. 29, p. 145–151, 2006.
20. NASCIMENTO, D. C. et al. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain μ-opioid receptors. Behav Brain Res., v. 28, p. 216–220, 2007.
21. HOY, D. et al. The epidemiology of low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol, v. 24, p. 769–781, 2010.
22. MORIN, C. M. et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. Arch Intern Med, v. 168, p. 447–453, 2009.
23. BREIVIK, H. A major challenge for a generous welfare system: a heavy socio-economic burden of chronic pain conditions in Sweden–and how to meet this challenge. Eur J Pain, v. 16, p. 167–169, 2012.
24. SIVERTSEN, B. et al. The epidemiology of insomnia: associations with physical and mental health. The HUNT-2 study. J Psychosom Res, v. 67, p. 109–16, 2009.
25. ONEN, S. H. et al. Vocalization thresholds related to noxious pawpressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat. Neurosci Lett, v. 291, p. 25–28, 2000.
26. SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet, v. 354, p. 1435–1439, 1999.

27. ONEN, S. H. et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. J Sleep Res, v. 10, p. 35–42, 2001.
28. MORIN, C. M. et al. Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. Sleep Med, v. 7, p. 123–130, 2006.
29. Davies, M. et al. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care, v. 29, p. 1518–1522, 2006.
30. FINAN, P. H.; SMITH, M. T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: Dopamine as a putative mechanism. Sleep Med Rev, v. 17, p. 173–183, 2013.
31. OHAYON, M. M. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. J Psychiatr Res, v. 39, p. 151–159, 2005.
32. BUSCH, V. et al. Sleep deprivation in chronic somatoform pain-effects on mood and pain regulation. Psychiatry Res, v. 195, p. 134–143, 2012.
33. KUNDERMANN, B. et al. The effect of sleep deprivation on pain. Pain Res Manag, v. 9, p. 25–32, 2004.

* Fisioterapeuta, Mestre em Farmacologia pela UFC e doutorando em Farmacologia pela UFC.

1. Rato toupeira do deserto inflama, mas não arde

Enzima com menor função não sensibiliza neurônios para estímulos de calor

Uma recente pesquisa demonstrou mais um aspecto interessante do rato-toupeira-pelado, nativo do Quênia e Etiopia. Com inúmeras peculiaridades, esta espécie de roedor de alta longevidade e comportamento colonial não apresenta alguns comportamentos nociceptivos comuns a seus primos ratos, camundongos ou mesmo outros mamíferos, como nós, primatas.

Do ponto de vista experimental, não é possível induzir hipernocicepção térmica pela administração intraplantar de NGF (*Nerve Growth Factor*) neste roedor. O estímulo doloroso aumentado por um agente inflamatório não produz um comportamento de dor nestes animais. A pesquisa demonstra que isso é devido a uma falha na cascata de sinalização molecular. O NGF não é capaz de sensibilizar os

canais iônicos TRPV1, os mesmos que nos fazem sentir o ardido da pimenta. Isso se deve a uma enzima, uma tirosina-quinase, associada ao receptor do NGF, que no roedor esta hipofuncional. O motivo da adaptação evolutiva que levou o rato-toupeira-pelado a perder a hipernocicepção térmica não é clara, mas os autores sugerem a abolição adaptativa de comportamentos nociceptivos e a manutenção da viabilidade da espécie.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Omerbašić D, Smith ES, Moroni M, Homfeld J, Eigenbrod O, Bennett NC, Reznick J, Faulkes CG, Selbach M, Lewin GR. Hypofunctional TrkA Accounts for the Absence of Pain Sensitization in the African Naked Mole-Rat. Cell Rep. 2016; 17(3):748-758.

Alerta submetido em 12/10/2016 e aceito em 18/10/2016.

2. Controle da dor e coceira através da inibição do canal TRPV1 por um ácido graxo ômega-9 de ocorrência natural

Dor, coceira e sua regulação por ácidos graxos-omega 9: papel do receptor TRPV1

O estudo publicado na respeitada revista "*Nature Communications*" por um grupo de pesquisadores do México e EUA, demonstrou que a inibição de uma proteína altamente relacionada à patofisiologia da dor, coceira e inflamação, causada pela utilização de um ácido graxo ômega-9, o ácido oleico (AO), de ocorrência natural, é capaz de frear a dor e coceira. O estudo é importante por esclarecer alguns dos mecanismos moleculares pelos quais os ácidos oleicos são capazes de atuar sobre esta proteína ou canal, o TRPV1, do inglês *Transient Receptor Potential Vaniloid 1*, regulando os efeitos nocivos de sua ativação.

O canal TRPV1 é ativado, por exemplo, pela capsaicina, componente da pimenta vermelha responsável pela pungência da mesma. Este canal é ainda sensível a ativação por altas temperaturas (≥42°C), pH extracelular ácido, e

diversos compostos de origem natural. O estudo demonstra que o AO consegue inibir a ativação do TRPV1 frente a diferentes estímulos (temperatura, pH ácido, capsaicina e ácido lisofosfatídico) que se ligam em regiões distintas do canal, pois age como um inibidor alostérico, ou seja, ele se liga a uma região específica do TRPV1 modulando o canal, estabilizando seu estado fechado e dificultando desta forma a ativação do mesmo. Esta modulação inibitória do canal depende da presença da insaturação do ácido graxo (ômega-9) e do tamanho de sua cadeia carbônica. O estudo ainda demonstra que o AO efetivamente inibe a dor causada por capsaicina e LPA, assim como a coceira induzida por histamina.

Assim, o estudo trás a identificação do OA como uma nova via de inibição do TRPV1 e fornece uma base para a compreensão de seus efeitos na redução da dor e coceira, ressaltando ainda como pequenas alterações na estrutura de uma molécula podem resultar em diferenças significativas na regulação de uma proteína.

Cássia Regina da Silva

Referência: Morales-Lázaro SL, Llorente I, Sierra-Ramírez F, López-Romero AE, Ortíz-Rentería M, Serrano-Flores B, Simon SA, Islas LD, Rosenbaum T Inhibition of TRPV1 channels by a naturally occurring omega-9 fatty acid reduces pain and itch. Nat Commun. 2016, 7:13092.

Alerta submetido em 18/10/2016 e aceito em 18/10/2016.

3. Atualização da definição de dor

Novo conceito para definir o que é dor

A definição atual de dor difundida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), forneceu uma sólida base conceitual para os avanços científicos e dos profissionais de saúde em relação a compreensão da natureza e tratamento da dor aguda e crônica. No entanto, o texto principal encontra-se inalterado desde a primeira publicação em 1979. Desde então, tem havido avanços significativos na compreensão, avaliação e tratamento da dor, gerando uma revolução na nossa compreensão dos mecanismos e geração da dor. Partindo destes avanços, uma revisão da definição de dor parece justificada. Tendo em vista que uma definição apropriada facilita a avaliação em ambientes clínicos e de pesquisa.

Os autores fornecem uma lógica explicando o porquê uma definição de dor deve ser revista para melhor captar a essência do que atualmente entendemos ser a dor e assim equipando melhor os profissionais que tentam controlá-la. Então, a seguinte definição é proposta: *A dor é uma experiência angustiante associada a uma lesão real ou potencial dos tecidos com componentes sensoriais, emocionais, cognitivas e sociais.*

No entanto, os autores afirmam que essa nova definição também exige revisão e que essa definição atende apenas elementos problemáticos. Afirmam ainda que algumas características da definição são redundantes e que nem qualifica, nem adiciona informações. Eles reiteram que a dor é subjetiva, reafirmando a característica definida do dano tecidual, repetindo que é ao mesmo tempo uma sensação e uma experiência emocional.

Em conclusão os autores afirmam que o objetivo deste relato é gerar debate e discussão que levará a uma melhor definição sobre dor, e que isso atenderá a todos os pesquisadores e clínicos na melhoria do seu trabalho na dor. Além de envolver aqueles que estão fora do campo da dor, cujo conhecimento pode enriquecer a nossa compreensão sobre o tema.

Há mais de duas décadas antes, o Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira já discutia sobre a necessidade de atualização da definição de dor. Apesar de adotar a definição oficial difundida pela IASP, o mesmo formulou uma definição que julgava mais adequada. E em suas aulas, propunha a seguinte definição: “Dor é a percepção desagradável de uma sensação nociceptiva” e nocicepção “é a detecção de um estímulo nociceptivo, ou seja, estímulo capaz de ativar vias específicas da dor”.

Francisco Fábio Bezerra de Oliveira

Referencia: Williams, A. C.; Craig, K. D. Updating the definition of pain. Pain. 2016, 157(11):2420-2423.

Alerta submetido em 20/10/2016 e aceito em 04/11/2016.

4. Aumento na admissão hospitalar de crianças com dores de cabeça preocupa pesquisadores

Estas dores podem estar sendo tratadas inadequadamente

Foi demonstrado na conferência da Academia Americana de Pediatria (2016) um estudo que demonstrou um aumento nas admissões de pacientes com dor de cabeça nos últimos 20 anos no departamento de emergência. Foram analisados prontuários médicos de pacientes com idade de 4 a 18 anos que estiveram no departamento de janeiro de 2007 a dezembro de 2014. As admissões aumentaram 440% e as por dor de cabeça aumentaram 130%, sendo 30% do aumento referente à população pediátrica. Essa porcentagem predominantemente se concentrou em meninas (20,9%) seguida de meninos (11,8%), e não houve variação no decorrer dos anos. Por outro lado, as condutas terapêuticas para esses casos de dor de cabeça na pediatria sofreram mudanças. Em 2007, apenas 76% recebiam terapia farmacológica, ao passo que, em 2014, 84% receberam. O maior aumento foi na utilização de difenidramina, anti-histamínico utilizado no alívio de sinais e sintomas da gripe, como nariz escorrendo, espirros, dores de cabeça. Além disso, houve redução do uso de tomografia computadorizada, pelo aumento da preocupação quanto à

exposição da radiação nas crianças. Os pesquisadores não sabem muito bem explicar o porquê do aumento nas admissões das crianças com dor de cabeça, mas acreditam que possa estar relacionado ao aumento dos níveis de estresse nessa população, que pode desencadear dores abdominais, dor de cabeça, depressão e ansiedade. Assim, é essencial que cuidemos mais de nossas crianças, para que danos psicológicos e físicos sejam reduzidos e/ou evitados.

Rafael Poloni

Referência: Perry MC, et al. American Academy of Pediatrics (AAP) 2016 National Conference and Exhibition: Abstract 319802. Apresentado em 21 de outubro de 2016.

Alerta submetido em 04/11/2016 e aceito em 15/11/2016.

5. Dor crônica associada ao ambiente familiar

Os fatores genéticos e o ambiente compartilhado com o núcleo familiar, irmãos ou cônjuge, podem determinar o risco de dor crônica

A dor crônica é altamente prevalente e uma fonte importante de incapacidade para o indivíduo. Além disso, sua relação com o transtorno depressivo é de particular relevância. Porém, seus fatores de riscos genéticos e ambientais são mal compreendidos.

Pesquisadores do Reino Unido e Estados Unidos avaliaram a contribuição de fatores genéticos e ambientais compartilhado ou único para o risco de dor crônica e sua correlação com a depressão.

Os dados foram inicialmente coletados no *Generation Scotland: Scottish Family Health Study*. Este é um Biobank, uma fonte de amostras biológicas e informações sobre saúde e estilo de vida de milhares de doadores voluntários na Escócia. Em seguida, procurou-se replicar quaisquer conclusões significativas nos estudos do *United Kingdom Biobank*.

Os pesquisadores concluíram que fatores genéticos e ambientais compartilhados com o parceiro/cônjuge são

importantes fatores de risco para o desenvolvimento da dor crônica. Fatores genéticos e ambientais compartilhados também explicaram em parte a associação entre dor crônica e depressão.

Além disso, encontraram evidências demonstrando que a contribuição genética para a dor crônica surge através do efeito combinado de muitos fatores de risco genéticos diferentes. Além disso, os efeitos cumulativos de fatores de risco genético para depressão aumentam as chances de um indivíduo ter dor crônica.

Os fatores genéticos, bem como a dor crônica em um parceiro ou cônjuge, contribuem para o risco de dor crônica no indivíduo. A dor crônica está geneticamente correlacionada com transtorno depressivo, tem uma arquitetura poligênica e está associada com risco poligênico da depressão.

Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli

Referência: McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y, Adams MJ, Gibson J, Wigmore E, Hagenaars SP, Davies G, Fernandez-Pujals AM, Campbell AI, Clarke TK, Hayward C, Haley CS, Porteous DJ, Deary IJ, Smith DJ, Nicholl BI, Hinds DA, Jones AV, Scollen S, Meng W, Smith BH, Hocking LJ. Genetic and Environmental Risk for Chronic Pain and the Contribution of Risk Variants for Major Depressive Disorder: A Family-Based Mixed-Model Analysis. PLoS Med. 2016; 13(8):e1002090.

Alerta submetido em 18/10/2016 e aceito em 08/11/2016.

6. A proliferação microglial de células residentes é importante para a hipersensibilidade após lesão de nervos periféricos

A proliferação de micróglias locais é a única fonte da microgliose espinal

Já é conhecido que durante o processo de lesão de nervo periférico ocorre uma notável microgliose no corno dorsal da medula espinal. No entanto, ainda se discute se são os monócitos infiltrados que contribuem para a expansão da população microglial após indução da lesão.

Neste trabalho foi descoberto que a microgliose espinhal resulta da proliferação de células microgliais residentes predominantemente, mas não a partir de monócitos que infiltram do sangue periférico, em um modelo de transecção do nervo espinal (SNT). Assim, neste modelo, os autores, usando duas linhagens de camundongos modificados confirmaram que os monócitos não migram para o corno dorsal da medula espinal. Além disso, ao fazer uso de uma ferramenta farmacológica que inibiu a proliferação da microglia após SNT, observou-se atenuada

hipersensibilidade térmica e mecânica. Assim a proliferação microglial parece ser parcialmente controlada por uma sinalização purinérgica e pela fractalquina, já que animais CX3CR1-/- e P2Y12-/- mostraram reduzida proliferação microglial na medula espinhal e reduzida hipersensibilidade mecânica e térmica após a indução da neuropatia. Estes resultados sugerem que a proliferação de micróglias locais é a única fonte da microgliose espinal, que representa um potencial alvo terapêutico para manejo da dor neuropática.

Miriam das Dores Mendes Fonseca

Referência: Gu N, Peng J, Murugan M, Wang X, Eyo UB, Sun D, Ren Y, DiCicco-Bloom E, Young W, Dong H, Wu LJ. Spinal Microgliosis Due to Resident Microglial Proliferation Is Required for Pain Hypersensitivity after Peripheral Nerve Injury. Cell Rep. 2016; 16(3):605-14.

Alerta submetido em 31/08/2016 e aceito em 08/09/2016.

7. Expor ou proteger?

Um estudo controlado de exposição vs tratamento da dor contingente em pacientes com síndrome de dor regional complexa tipo 1

A síndrome da dor complexa regional do tipo I (CRPS-I), é uma condição crônica incapacitante, que afeta uma minoria da população. Ela se configura como sendo uma dor localizada que apresenta dores em ações rotineiras, inchaço do membro, mudança de cor e temperatura local. Casos de dor têm em comum episódios de esquiva das atividades que as piorem, porém se percebeu em pesquisas anteriores uma forte influência de fatores comportamentais, como medo e ansiedade, que catastrofizavam a dor. Em outros estudos foi relatado que o medo e a dor compartilham algumas redes cerebrais, e as reduções de medo pode vir a reduzir a dor.

Neste estudo foi realizado uma comparação entre duas linhas de tratamento para paciente com CRPS-I buscando evidenciar a eficácia na redução da debilidade dos pacientes. Ele foi realizado com 46 pacientes entre 43 e 45 anos, sendo a maioria dos participantes do sexo masculino, cada linha de tratamento havia 23 pacientes que foram separados de forma aleatória. A primeira linha de tratamento foi a exposição cognitivo-comportamental in vivo (EXP) que consiste em um acompanhamento por 17 semanas por psicólogos, terapeutas físicos ou terapeutas ocupacionais com experiência em EXP, onde se buscava

reduzir o medo relacionado a dor e a periculosidade percebida em realizar atividades físicas, ou seja, os pacientes eram expostos a atividades consideradas dolorosas sendo encorajados a não temerem sua realização e as enfrentarem durante o cotidiano. A segunda linha de tratamento, a principal para iniciação do tratamento da síndrome, é o de tratamento da dor contingente como abordagem usual (TAU) o acompanhamento também foi durante 17 semanas, mas agora por fisioterapeutas com treinamento específico para o protocolo atual, onde se realizava massagens locais, aplicação do TENS, exercícios locais limitados para não levar o paciente a exaustão dolorosa, entre outras atividades, onde se visa proteger os pacientes contra eventos dolorosos e proteger o membro contra o agravamento dos sintomas, tendo o paciente maior controle sobre a dor.

Uma grande diferença entre as duas linhas é que EXP incentiva os pacientes a se expor as atividades dolorosas em vez de se proteger contra a dor, aumentando a autoestima do paciente e revigorando a sua capacidade em ter novas metas pessoais. Apesar de comumente fugirmos de situações dolorosas, este estudo desafia o pensamento popular em demonstrar que inicialmente pode até ser benéfico, porém com o tempo leva a perda social e de qualidade de vida. Apesar de possuírem pontos e desfechos diferenciados, ambas as linhas de tratamento buscam a melhora do paciente, e são realizadas por profissionais capacitados e treinados. Porém por este mesmo motivo não se teve uma forma de verificar a qualidade do tratamento prestado pelos profissionais. Houve no inicio dos tratamentos um questionário em que os pacientes e profissionais responderam a confiabilidade nas linhas de tratamentos que seriam prestados, e o resultado foi uma maior confiabilidade em EXP do que em TAU, o que pode ter tendenciado a qualidade do tratamento prestado.

Nos resultados expostos neste trabalho foi demonstrado que EXP é mais eficiente, e seu resultado primário foi o auto-relato da debilidade, onde o EXP mostrou maior redução que TAU. Nos resultados secundários, a intensidade da dor, dor catastrofizada, nocividade percebida em atividades mostraram maior redução no EXP do que em TAU, porém no desfecho de qualidade de vida, de saúde mental e física, mostrou maior redução inicial em TAU, porém após seis meses de tratamento se percebia uma melhora significativa de EXP neste desfecho. Os resultados demonstraram que os pacientes tratados com EXP mudaram suas crenças de "atividade dolorosa é prejudicial" para "atividade é benéfica mesmo sendo dolorosa". Pelos tratamentos terem sido realizados em pacientes diagnosticados a mais de um ano, tornava improvável relacionar os resultados como uma recuperação natural em fases subagudas de CRPS-I. Sugerindo assim que os tratamentos á base da exposição podem ser úteis na redução da debilidade crônica em pacientes com CRPS-I.

Ana Carolina Alves M. de Moura

Referência: Hollandera MD, Goosensa M, Jonga J, Ruijgrokc J, Oosterhofd J, Onghenae P, Smmetsb R, Vlaeyena JWS. Expose or protect? A randomized controlled trial of exposure in vivo vs pain-contingent treatment as usual in patients with complex regional pain syndrome type 1. Pain. 2016; 157(10):2318-29.

Alerta submetido em 08/11/2016 e aceito em 08/11/2016.

8. Replicação centro cruzada do comportamento de cavar suprimido como medida de desfecho de dor etologicamente relevante no rato

Um estudo prospectivo multicêntrico

O delineamento de estudos multicêntricos prospectivos são comumente utilizados em pesquisas de fase clínica, sendo estas reconhecidas por fornecer alta qualidade e validade de seus resultados, contrário a isto, os estudos de fase pré-clínica são, em sua grande maioria, estudos de centro único

que utilizam protocolos experimentais que variam entre os laboratórios e resultam em dados com baixa reprodutibilidade, por isso a necessidade crescente da implementação de protocolos que já são utilizados comumente na fase clínica em estudos pré clínicos.

Outra diferença importante que resulta em uma dificuldade de se reproduzir na clínica achados importantes vistos em estudos com animais é o modo como se avalia o desfecho de dor, enquanto na clínica avalia-se o impacto do tratamento avaliado de acordo com a qualidade de vida, funcionalidade e intensidade espontânea da dor relatada pelo paciente, nos estudos pré-clínicos avalia-se o ganho sensorial, mas algumas pesquisas já utilizam a observação de comportamentos etológicos do animal como medida de desfecho de dor, sendo que esta tem o impacto direto na qualidade de vida do animal.

O objetivo do estudo foi identificar o impacto da inflação induzida por CFA no comportamento etológico de escavar (construir galerias) em um estudo multicêntrico realizado em centros de quatro países. Oito laboratórios distintos participaram do estudo, um total de 11 experimentos foi realizado e dos 255 animais registrados apenas 249 foram distribuídos de maneira aleatória para os grupos controle com solução salina (49) ou CFA-incompleto (96) e grupo experimental com CFA (104). Os seis animais que não entraram para o estudo não apresentavam o comportamento de escavar, os demais foram divididos em População Total (PT) e População Selecionada (PS), sendo que esta última só entraram os dados daqueles ratos que deslocaram uma quantidade igual ou superior a 500g de substrato. É importante destacar que todos os centros receberam instruções sobre as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e todos seguiram um protocolo de experimento que foi acordado entre os centros participantes, no entanto algumas

variações do protocolo foram permitidas a fim de adequar o estudo a realidade de cada laboratório.

Todos os estudos relataram procedimentos de aleatorização para atribuição dos grupos, e os animais foram avaliados quanto ao comportamento de escavar nos dias 1, 2, 3, 7 e 10 após receberam a injeção intraplantar do controle ou CFA e os resultados do comportamento de escavar foram comparados com a linha de base de cada animal. Características como peso do animal, estirpe, tamanho do substrato e sexo do experimentador foram observados como variações do protocolo, e por estatística descritiva destas variáveis aplicadas a PT observou-se não haver diferença dos resultados quando a variável estirpe foi avaliada. O peso do animal e tamanho do substrato apresentam uma influência no desfecho dos resultados, assim como o sexo do experimentador.

Dos onze estudos realizados sete demonstraram uma supressão do comportamento etológico de escavar após a injeção com CFA, sendo o pico dessa supressão observada nas primeiras 24 horas. Em ambas as populações, PT e SP, o comportamento de construção de galerias foi comparável, o que sugere que este método é robusto e não há a necessidade de exclusão em estudos futuros de animais considerados escavadores “ruins”.

O estudo apresentou algumas limitações como tamanho da amostra e falta de validação do comportamento etológico avaliado como indicativo de um desfecho especifico de dor, além de uma validação externa que avalie o nível de comprometimento dos centros com as Boas Práticas de Laboratório, mesmo assim seus objetivos foram alcançados, visto que o estudo demonstra como a implementação de um estudo multicêntrico para avaliar resultados de fase pré-clínica podem produzir dados robustos e até mesmo ajudar a

acelerar a validação de medidas de resultados, modelos de dor e intervenções farmacológicas.

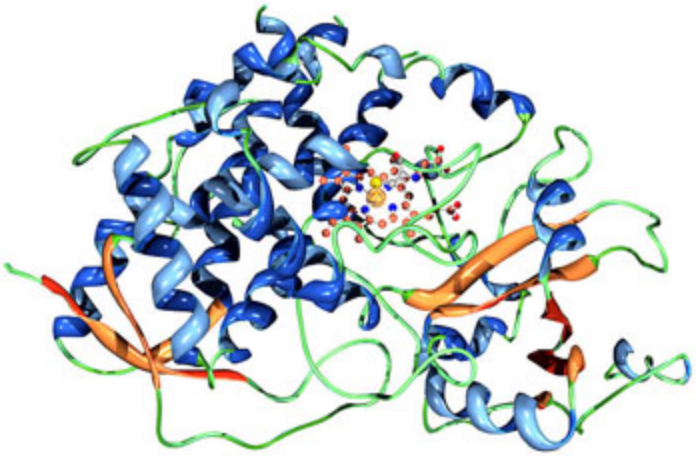
Thatiane Sandielen Lima Soares

Referência: Wodarski R, Delaney A, Ultenius C, et al. Cross-centre replication of suppressed burrowing behaviours as na ethologically relevant pain outcome measure in the rat: a prospective multicentre study. Pain. 2016; 157 (10): 2350-2365.

Alerta submetido em 10/11/2016 e aceito em 10/11/2016.

9. Inibição da CYP2J aparece como uma boa opção para o tratamento da dor induzida por quimioterápicos

Metabólito da citocromo P450 leva a sensibilização do canal TRPV1



Um dos graves efeitos colaterais do tratamento do câncer com quimioterápicos é o aparecimento da dor neuropática periférica induzida por quimioterápicos (da sigla em inglês *Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain* - CIPNP), o qual acontece em cerca de 80% dos casos e que é difícil de ser tratada, já que a CIPNP difere mecanísticamente de outros tipos de dores crônicas. Um grupo de pesquisadores dos EUA e da Alemanha demonstrou

recentemente que metabólitos lipídicos oxidados gerados pela CYP2J (uma enzima do tipo epoxigenase do citocromo P450), agem como mediadores pró-nociceptivos nos neurônios sensoriais durante a CIPNP. Foi observado que a expressão do subtipo CYP2J6 e as concentrações do metabólito do acido linoleico, o 9.10-EpOME, estavam aumentadas no GRD de camundongos tratados com paclitaxel (um quimioterápico utilizado para induzir o modelo de CIPNP). Além disso, foi observado pela primeira vez que estes metabólitos lipídicos sensibilizam o canal iônico TRPV1, via um mecanismo dependente de AMP cíclico e PKA nos neurônios sensoriais primários. Esta sensibilização causa um aumento na frequência de correntes excitatórias espontâneas a nível espinhal, aumenta a liberação de CGRP no nervo ciático e GRD, e assim ocasiona uma maior hipersensibilidade mecânica e térmica nos camundongos. Analisando um quadro de drogas contendo mais de 600 substâncias já aprovadas, os pesquisadores identificaram diferentes compostos que bloqueiam a CYP2J. Os autores identificaram o telmisartan, um antagonista do receptor de angiotensina do tipo I (AT1R), como uma dessas drogas que atua bloqueando a síntese destes lipídeos oxidados, uma vez que age como um potente inibidor da CYP2J2 (análogo humano da CYP2J6 murina). O tratamento com telmisartan levou a uma significativa redução da dor induzida pelo paclitaxel em camundongos, além de reduzir as concentrações plasmáticas e no GRD de EpOME nestes animais. Assim, surge como uma opção de tratamento para CIPNP em pacientes, o uso de um medicamento já disponível no mercado, o telmisartan, o que faz parte de um grande cenário de reaproveitamento de drogas.

Larissa Garcia Pinto

Referência: Sisignano M, Angioni C, Park CK, Meyer Dos Santos S, Jordan H, Kuzikov M, Liu D, Zinn S, Hohman SW, Schreiber Y, Zimmer B, Schmidt M, Lu R, Suo J, Zhang DD, Schäfer SM, Hofmann M, Yekkirala AS, de Bruin N, Parnham MJ, Woolf CJ, Ji RR, Scholich K, Geisslinger G. Targeting CYP2J to reduce paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113(44):12544-12549.

Alerta submetido em 21/10/2016 e aceito em 08/11/2016.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

- Bióloga
- Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
- E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
- E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL
- Principal área de interesse: O impacto econômico e social da dor
- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Amanda de Araujo Fonseca
    - Ana Carolina Alves M. de Moura
    - Giovanna O. de Brito
    - Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
    - Leonardo Gomes Oliveira da Silva
    - Letícia Menezes Rodrigues
    - Mariana Miranda da Costa
    - Mirelle Falcão Barreto
    - Thaise Loyanne Felix Dias
    - Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Especialista em Farmácia Clínica, mestranda na UFPR
- Principal área de interesse: Farmacologia da dor
- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Fisioterapeuta, Mestre em Farmacologia pela UFC e doutorando em Farmacologia pela UFC
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Janaína de Andrade Pereira**

- Graduanda em Ciências Farmacêuticas (UNAERP) e aluna de iniciação científica do laboratório de Dor e Inflamação
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: janainadeap@bol.com.br

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
- Principal área de interesse: Dor e analgesia
- E-mail: mani@unb.br

- **Mateus Fortes Rossato**

- Graduado em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria. Pós-doutorando no Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Mecanismos de neurotransmissão da sensação dolorosa
- E-mail: mateus.rossato@gmail.com

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor neuropática
- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
- Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo